

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

PCT/JP2003/013018



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

08 APR 2005

Applicant's or agent's file reference P03-108	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2003/013018	International filing date (day/month/year) 10 October 2003 (10.10.2003)	Priority date (day/month/year) 10 October 2002 (10.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H 15/203, 13/06, A61K 31/7024, 31/375, 7/00, 7/48, 31/201, 31/7034, A61P 17/00, 43/00, C12N 9/99, C12P 19/00, 19/44, C12P 19/00		
Applicant NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:

☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).

☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.

b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of _____ (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I Basis of the report

☐ Box No. II Priority

☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

☒ Box No. IV Lack of unity of invention

☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

☐ Box No. VI Certain documents cited

☐ Box No. VII Certain defects in the international application

☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 February 2004 (27.02.2004)	Date of completion of this report 04 August 2004 (04.08.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/013018

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is language of a translation furnished for the purpose of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

- ☒ The international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages _____, as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
- pages _____, as originally filed/furnished
- pages* _____, as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____, as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:
- ☐ restricted the claims.
 - ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ neither restricted nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:

I. The special technical feature of the inventions of claims 1-17 is the arbutin ester compound, represented by General Formula (1).

II. The special technical feature of the inventions of claims 18-22 is the fact that undecylenic acid or salt thereof or ester derivative thereof represented by General Formula (2) is used as a tyrosinase inhibitor.

III. The special technical feature of the inventions of claims 23-31 is the fact that the ascorbic acid and/or an ascorbic acid derivative is used as a promoter of tyrosinase activity.

IV. The special technical feature of the inventions of claims 32-36 is a process for producing ester compounds using lipase A derived from *Candida antarctica*.

Thus, the groups of inventions in I-IV above do not have a technical relationship that contains one or more than one of the same or corresponding special technical features, and therefore these groups of inventions are not so linked as to form a single general inventive concept.

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

☒ all parts.

☐ the parts relating to claims Nos. _____

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-6, 8, 11, 12, 16, 17, 33-36	YES
	Claims	1, 7, 9, 10, 13-15, 18-32	NO
Inventive step (IS)	Claims	2-6, 8, 36	YES
	Claims	1, 7, 9-35	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-36	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

- Document 1: WO 01/79241 A1
 Document 2: Journal of Bioscience and Bioengineering, 1999, Vol. 87, No. 1, page 105-107
 Document 3: Journal of Natural Products, 1999, Vol. 62, No. 11, page 1526-1531
 Document 4: Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 1999, Vol. 7, page 307-310
 Document 5: JP 5-194181 A
 Document 6: JP 11-71225 A
 Document 7: JP 4-134012 A
 Document 8: JP 2002-114670 A1
 Document 9: JP 5-137994 A
 Document 10: JP 2001-322990 A
 Document 11: JP 5-294820 A
 Document 12: JP 4-182415 A
 Document 13: JP 2001-316226 A
 Document 14: JP 2002-275060 A
 Document 15: JP 2001-158730 A
 Document 16: JP 2001-151623 A
 Document 17: Tetrahedron: Asymmetry, 1999, Vol. 10, page 4405-4415
 Document 18: J.Org. Chem. July 12, 2002, Vol. 67, No. 14, page 4978-4981
 Document 20: ES 2141670 A1

I. Claims 1-17

Beispiel 3 of document 1 describes an esterification reaction between arbutin and the ethyl ester of stearidonic acid in the presence of an enzyme, and the compound obtained thereby is equivalent to the compound of General Formula (7) of this application.

Document 2 describes an esterification reaction between arbutin and the vinyl ester of cinnamic acid in the presence of an enzyme, and the compound obtained thereby is equivalent to the compound of General Formula (9) of this application.

Document 3 describes obtaining Compound 1 by an esterification reaction of arbutin and benzoic acid in the presence of a chemical catalyst, and Compound 1 is equivalent to the compound of General Formula (9) of this application.

Document 4 describes obtaining Compound 3a by an esterification reaction of arbutin and the vinyl ester of acetic acid in the presence of an enzyme, and Compound 3a is equivalent to the compound of General Formula (10) of this application.

(Continued)

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation 1 of Box V:

Generally speaking, it was widely known technical knowledge before the filing date of this application that an esterification reaction in which a dehydration treatment is performed concurrently will enable the reaction to proceed smoothly. Therefore, persons skilled in the art could easily perform this reaction concurrently with a dehydration treatment while producing the 6'-ester arbutin compounds described in documents 1-4. Furthermore, this examination finds that persons skilled in the art can separate the compound obtained thereby from unreacted substances and purify it as needed.

Document 5 states that arbutin compounds in which the OH group at the 6' position is esterified, although not by a hydrophobic group, inhibit tyrosinase. Document 6 states that arbutin compounds in which the OH group at the 4 position rather than at the 6' position is esterified inhibit tyrosinase. This being the case, this examination finds that persons skilled in the art can easily confirm tyrosinase inhibition in the arbutin compounds described in documents 1-4 in which the OH group at the 6' position is esterified by a hydrophilic group. Furthermore, this examination finds that arbutin compounds in which the OH group at the 6' position is esterified by a hydrophilic group provide no particularly outstanding effect in comparison to the esterified arbutin compounds described in documents 5 and 6.

On the other hand, documents 1-6 neither describe nor suggest the compounds of General Formulas (2)-(6) and (8) of this application, and this examination finds that conceiving of these compounds is not obvious to persons skilled in the art.

In conclusion, based on the descriptions in documents 1-4 the inventions of claims 1, 7, 9, 10, and 13-15 of this application lack novelty and an inventive step, based on the descriptions in any of documents 1-4, the inventions of claims 16 and 17 of this application lack an inventive step, and based on the descriptions in documents 1-6, the inventions of claims 11 and 12 of this application lack an inventive step. On the other hand, the inventions of claims 2-6 and 8 are novel and involve an inventive step with respect to documents 1-6.

II. Claims 18-22

Documents 7 and 8 describe cosmetics for the skin that contain undecylenic acid or a salt of thereof. In this case, the tyrosinase inhibitor of this application is used as a cosmetic for the skin, and therefore it is indistinguishable from the cosmetics for the skin described in documents 7 and 8.

Document 9 describes an oil-in-water based skin cream that contains 6-(11-undecylenyl)-trehalose. In this case, the tyrosinase inhibitor of this application is used as a cosmetic for the skin, and therefore it is indistinguishable from the cosmetic for the skin described in document 9.

As a result, based on the descriptions in any of documents 7-9, the inventions of claims 18-22 lack novelty and an inventive step.

III. Claims 23-31

Documents 10-16 describe cosmetics for the skin or cosmetics for the hair that contain ascorbic acid, a phosphoric acid ester of ascorbic acid, or a glycoside of ascorbic acid.

(Continued)

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation 2 of Box V:

In this case, the tyrosinase promoter of this application is used as a cosmetic for the skin or a cosmetic for the hair, and therefore it is indistinguishable from the cosmetics for the skin or cosmetics for the hair described in any of documents 10-16. In addition, in the cosmetics that are a promoter of tyrosinase activity in this application, the content of ascorbic acid or a derivative thereof overlaps with the content of ascorbic acid or a derivative thereof in the cosmetics described in documents 10-16.

As a result, based on the descriptions in any of documents 10-16, the inventions of claims 23-31 lack novelty and an inventive step.

IV. Claims 32-36

Documents 17 and 18 describe a process for producing ester compounds in which a compound having a hydroxyl group is reacted with a fatty acid ester in an aprotic organic solvent such as an ether, etc., in the presence of lipase A derived from *Candida antarctica*. In addition, persons skilled in the art can use other solvents such as dimethyl formamide, etc., as the aprotic organic solvent as needed.

Documents 19 and 20 describe a sucrose esterification process using lipase, and persons skilled in the art can easily use lipase A derived from *Candida antarctica* described in documents 17 and 18 as that lipase.

On the other hand documents 17-20 neither describe nor suggest selective esterification of only the hydroxyl group at the 2 position of sucrose by lipase A derived from *Candida antarctica*, and this matter is not obvious to persons skilled in the art.

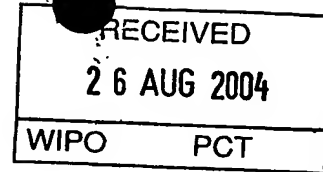
As a result, based on the description in document 17 or document 18, the invention of claim 32 of this application lacks novelty and an inventive step, based on the description in document 17 or document 18, the invention of claim 33 of this application lacks an inventive step, and based on the descriptions in documents 17-20, the inventions of claims 34 and 35 of this application lack an inventive step. On the other hand the invention of claim 36 of this application is novel and involves an inventive step with respect to documents 17-20.

Continuation of International Patent Classification (IPC)

Int.Cl⁷ C12N9/99, C12P19/00, 19/44 //
(C12P19/00, C12R1:72), (C12P19/44, C12R1:72)

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

08 APR 2004

出願人又は代理人 の書類記号 P03-108	今後の手続きについては、様式PCT/ IPEA/ 416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/13018	国際出願日 (日.月.年) 10. 10. 2003	優先日 (日.月.年) 10. 10. 2002
国際特許分類 (IPC) Int. C1' C07H15/203, 13/06, A61K31/7024, 31/375, 7/00, 7/48, 31/201, 31/7034, A61P17/00, 43/00, (続き有)		
出願人 (氏名又は名称) 独立行政法人産業技術総合研究所		

1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。	
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。	
3. この報告には次の附属物件も添付されている。 a <input type="checkbox"/> 附属書類は全部で ページである。 <input type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照) <input type="checkbox"/> 第I欄4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙 b <input type="checkbox"/> 電子媒体は全部で (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第802号参照)	
4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 <input checked="" type="checkbox"/> 第I欄 国際予備審査報告の基礎 <input type="checkbox"/> 第II欄 優先権 <input type="checkbox"/> 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 <input checked="" type="checkbox"/> 第IV欄 発明の単一性の欠如 <input checked="" type="checkbox"/> 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 <input type="checkbox"/> 第VI欄 ある種の引用文献 <input type="checkbox"/> 第VII欄 国際出願の不備 <input type="checkbox"/> 第VIII欄 国際出願に対する意見	

国際予備審査の請求書を受理した日 27. 02. 2004	国際予備審査報告を作成した日 04. 08. 2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9282

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
☐ PCT規則12.4にいう国際公開
☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第 _____ ページ、出願時に提出されたもの
 第 _____ ページ*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ ページ*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第 _____ 項、出願時に提出されたもの
 第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 第 _____ 項*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ 項*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの
 第 _____ ページ/図*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ ページ/図*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第IV欄 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☒ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

I. 請求の範囲1-17に記載された発明の特別な技術的特徴は、一般式(1)で表されるアルブチンエステル化合物にある。

II. 請求の範囲18-22に記載された発明の特別な技術的特徴は、一般式(2)で表されるウンデシレン酸又はその塩あるいはそのエステル誘導体をチロシナーゼ阻害剤として用いる点にある。

III. 請求の範囲23-31に記載された発明の特別な技術的特徴は、アスコルビン酸及び/又はアスコルビン酸誘導体をチロシナーゼ活性促進剤として用いる点にある。

IV. 請求の範囲32-36に記載された発明の特別な技術的特徴は、カンジダ アンタークティカ由来のリパーゼAを用いてエステル化物を製造する方法にある。

してみれば、上記発明群I~IVは、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

4. したがって、国際出願の次の部分について、この報告を作成した。

☒ すべての部分

☐ 請求の範囲

に関する部分

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、
それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	2-6, 8, 11, 12, 16, 17, 33-36	有 無
	請求の範囲	1, 7, 9, 10, 13-15, 18-32	
進歩性 (IS)	請求の範囲	2-6, 8, 36	有 無
	請求の範囲	1, 7, 9-35	
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-36	有 無
	請求の範囲		

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 文献1 : WO 01/79241 A1
 文献2 : Journal of Bioscience and Bioengineering, 1999, Vol.87, No.1,
 p.105-107
 文献3 : Journal of Natural Products, 1999, Vol.62, No.11, p.1526-1531
 文献4 : Journal of Molecular Catalysis B:Enzymatic, 1999, Vol.7, p.307-310
 文献5 : JP 5-194181 A
 文献6 : JP 11-71225 A
 文献7 : JP 4-134012 A
 文献8 : JP 2002-114670 A1
 文献9 : JP 5-137994 A
 文献10 : JP 2001-322990 A
 文献11 : JP 5-294820 A
 文献12 : JP 4-182415 A
 文献13 : JP 2001-316226 A
 文献14 : JP 2002-275060 A
 文献15 : JP 2001-158730 A
 文献16 : JP 2001-151623 A
 文献17 : Tetrahedron:Asymmetry, 1999, Vol.10, p.4405-4415
 文献18 : J.Org.Chem., 2002.07.12, Vol.67, No.14, p.4978-4981
 文献19 : FEBS Letters, 2002.05.22, Vol.519, No.1-3, p.181-184
 文献20 : ES 2141670 A1

I. 請求の範囲1-17

文献1のBeispiel 3には、アルブチンとステアリドン酸エチルエステルとを酵素存在下でエステル化反応させたことが記載されており、得られた化合物は本願一般式(7)の化合物に相当する。

文献2には、アルブチンとシンナミル酸ビニルエステルとを酵素存在下でエステル化反応させたことが記載されており、得られた化合物は本願一般式(9)の化合物に相当する。

文献3には、アルブチンと安息香酸とを化学触媒の存在下でエステル化反応させることにより化合物1を得たことが記載されており、化合物1は本願一般式(9)の化合物に相当する。

文献4には、アルブチンと酢酸ビニルエステルとを酵素存在下でエステル化反応させることにより化合物3aを得たことが記載されており、化合物3aは本願一般式(10)の化合物に相当する。

(続き有)

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き 1

一般にエステル化反応において、反応を進行しやすくするために脱水処理を行いながら反応を行うことは本願出願前において周知技術であり、文献 1-4 に記載の 6'-エステル化アルブチン化合物を製造するに際し、脱水処理を行いながら反応を行うことは当業者が容易に成し得たことである。さらに、得られた化合物を未反応物から分離して精製することも当業者が適宜成し得たことと認められる。

また、文献 5 には、疎水性基によるものではないが 6' 位の OH がエステル化されたアルブチン化合物がチロシナーゼ阻害活性を有することが記載されており、文献 6 には、6' 位ではないが 4 位の OH が疎水性基でエステル化されたアルブチン化合物がチロシナーゼ阻害活性を有することが記載されている。そこで、6' 位の OH が疎水性基でエステル化された文献 1-4 に記載のアルブチン化合物について、チロシナーゼ阻害活性を確認してみることは、当業者であれば容易に成し得たことであり、そして、6' 位の OH が疎水性基でエステル化されたアルブチン化合物が、文献 5 及び 6 に記載のエステル化アルブチン化合物に比較して格別顕著な効果を奏するとも認められない。

一方、文献 1-6 のいずれにも、本願一般式 (2) - (6) 及び (8) の化合物は記載も示唆もされておらず、また、該化合物に想到することが当業者にとって自明であったとは認められない。

以上のことから、本願請求の範囲 1, 7, 9, 10, 13-15 に記載された発明は文献 1-4 のいずれかにより新規性及び進歩性を有さず、本願請求の範囲 16 及び 17 に記載された発明は文献 1-4 のいずれかにより進歩性を有さず、そして、本願請求の範囲 11 及び 12 に記載された発明は文献 1-6 により進歩性を有さない。一方、本願請求の範囲 2-6 及び 8 に記載された発明は、文献 1-6 に対して新規性及び進歩性を有する。

I I. 請求の範囲 18-22

文献 7 及び 8 には、ウンデシレン酸又はその塩を含有する皮膚化粧料が記載されている。ここで、本願のチロシナーゼ阻害剤は皮膚化粧料に適用するものであるから、文献 7 及び 8 に記載の皮膚化粧料と区別することができない。

文献 9 には、6-(11-ウンデシレニル)ートレハロースを含有する水中油型スキんクリームが記載されている。ここで、本願のチロシナーゼ阻害剤は皮膚化粧料に適用するものであるから、文献 9 に記載の水中油型スキんクリームと区別することができない。

以上のことから、本願請求の範囲 18-22 に記載された発明は文献 7-9 のいずれかにより新規性及び進歩性を有しない。

I I I. 請求の範囲 23-31

文献 10-16 には、アスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸エステル又はアスコルビン酸グリコシドを含有する皮膚化粧料又は頭髮化粧料が記載されている。ここ
(続き有)

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き 2

で、本願のチロシナーゼ活性促進剤は、皮膚化粧品又は頭髮化粧品に適用されるものであるから、文献10-16のいずれかに記載の皮膚化粧品あるいは頭髮化粧品と区別することができない。さらに、本願のチロシナーゼ活性促進剤であるアスコルビン酸又はその誘導体の化粧品への配合量と、文献10-16に記載の化粧品におけるアスコルビン酸又はその誘導体の配合量も重複している。

以上のことから、本願請求の範囲23-31に記載された発明は文献10-16のいずれかにより新規性及び進歩性を有しない。

I V. 請求の範囲32-36

文献17及び18には、*Candida antarctica*由来のリパーゼAの存在下、エーテル等の非プロトン性有機溶媒中、水酸基を有する化合物と脂肪酸エステルとを反応させてエステル化合物を製造する方法が記載されている。また、非プロトン性有機溶媒として、ジメチルホルムアミド等の他の溶媒を用いてみることは当業者が必要に応じて適宜成し得たことである。

文献19及び20には、リパーゼを用いたスクロースのエステル化方法が記載されており、リパーゼとして文献17及び18に記載の*C. antarctica*由来のリパーゼAを用いることは当業者が容易に成し得たことである。

一方、文献17-20のいずれにも、*C. antarctica*由来のリパーゼAがスクロースの2位の水酸基のみを選択的にエステル化することは記載も示唆もされておらず、また、係る事項が当業者に自明であったとは認められない。

以上のことから、本願請求の範囲32に記載された発明は文献17又は18により新規性及び進歩性を有さず、本願請求の範囲33に記載された発明は文献17又は18により進歩性を有さず、本願請求の範囲34及び35に記載された発明は文献17-20により進歩性を有さない。一方、本願請求の範囲36に記載された発明は文献17-20に対して新規性及び進歩性を有する。

国際特許分類 (IPC) の続き

Int. Cl⁷ C12N9/99, C12P19/00, 19/44 //
(C12P19/00, C12R1:72), (C12P19/44, C12R1:72)